Statines et insuffisance cardiaque : au-delà de la cardiopathie ischémique ?

G. DESWARTE, L. HITTINGER, J.L. DUBOIS-RANDE, T. DAMY
Fédération de Cardiologie, CHU Henri Mondor, CRETEIL.

Les statines ont démontré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire et en prévention secondaire chez les patients coronariens.

Des études expérimentales suggèrent un effet positif au cours de l'insuffisance cardiaque de ces molécules qui agiraient sur l'activation neuro-hormonale, le remodelage ventriculaire, la dysfonction endothéliale et l'inflammation systémique.

Les analyses rétrospectives des grands essais cliniques des statines chez les coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche ont montré le bénéfice de leur utilisation en termes de survenue d'insuffisance cardiaque ou de mortalité.

Des études prospectives à faible effectif suggèrent un effet bénéfique des statines chez les insuffisants cardiaques non ischémiques. De larges essais randomisés prospectifs sont en cours pour préciser les effets des statines dans l'insuffisance cardiaque.

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase utilisées en pratique clinique courante pour le traitement des dyslipidémies et pour la prévention primaire ou secondaire des événements cardiovasculaires. Le bénéfice de ces molécules en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients coronariens a été démontré dans de nombreuses études. De ces études découlent les recommandations actuelles de diminuer le LDL-cholestérol en dessous de 1 g/L chez le patient coronarien (prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, AFSSAPS Mars 2005). La prévention secondaire chez ces patients s'effectue par la baisse du LDL-cholestérol, mais aussi par une stabilisation de la plaque d'athérome, une amélioration de la fonction endothéliale coronaire et un effet pro-angiogénique.

Mais au-delà de ces propriétés hypocholestérolémiantes et stabilisatrices de la maladie coronaire, un certain nombre de données suggèrent que les statines pourraient avoir des effets sur les voies physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque, indépendamment de son origine ischémique. La question se pose donc de savoir si ces molécules pourraient être bénéfiques chez les insuffisants cardiaques.

Les effets des statines dans ces populations sont analysables de manière rétrospective dans les grands essais cliniques incluant des cardiopathies ischémiques et dans des études prospectives avec des petits effectifs sur les cardiopathies non ischémiques. D'autres études ont soulevé le risque potentiellement délétère de ce traitement dans les cardiopathies avancées, via différents mécanismes, se fondant sur la valeur pronostique négative du niveau de cholestérol dans l'insuffisance cardiaque.

DES ARGUMENTS EXPERIMENTAUX POUR UN EFFET BENEFIQUE SUR LA PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Les statines ont une action sur les différents mécanismes qui conduisent à la progression de l'insuffisance cardiaque, que ce soit par la réduction de l'activation neuro-hormonale, la limitation du remodelage cardiaque, l'amélioration de la fonction endothéliale ou le contrôle de l'inflammation systémique [1-4] (***tableau I***).

Effets bénéfiques	Effets délétères
Prévention des événements coronariens.	Réduction de la synthèse d'ubiquinone, anti-oxydante et impliquée dans la respiration mitochondriale.
Amélioration de la densité capillaire, effet pro-angiogénique.	Effets directs possibles d'un taux très bas de lipoprotéines, associés à un pronostic défavorable.
Amélioration de la fonction endothéliale : balance NO/endothéline-1 favorable.	Effets possiblement détoxifiant des lipoprotéines contre les endotoxines circulantes, vecteurs de cascades de cytokines.
Réduction de l'inflammation systémique via la CRP, IL-6, TNF-alpha.	
Réduction du stress oxydant.	
Effet anti-hypertrophie myocytaire.	
Effet anti-remodelage par la modulation de l'expression des récepteurs de l'angiotensine et des métalloprotéases.	

Tableau I : *Effets contradictoires des statines dans l'insuffisance cardiaque.*

1. – Activation neuro-hormonale et remodelage ventriculaire gauche

L'excès de sécrétion de norépinéphrine, d'angiotensine II, d'aldostérone et d'endothéline-1 participe à l'hypertrophie, la fibrose et la dilatation observées lors du remodelage ventriculaire. Des études expérimentales sur des modèles animaux d'insuffisance cardiaque ont montré que les statines sont associées à une inhibition de l'activation neuro-hormonale, une baisse de l'expression des récepteurs de l'angiotensine de type 1, une réduction de l'hyperactivité sympathique et une baisse des niveaux plasmatiques de norépinéphrine.

Ces études expérimentales ont aussi montré une diminution de l'hypertrophie et de la fibrose induites par l'angiotensine II ou une diminution de la dilatation ventriculaire gauche. Le principal mécanisme de ces effets est une diminution de la prénylation. La prénylation est l'adjonction de radicaux prényls sur des protéines cellulaires. Elle permet l'activation de ces protéines par leur ancrage membranaire.

Les protéines principalement concernées par ce mécanisme sont les protéines Rho, qui sont des éléments déterminants des altérations structurales et fonctionnelles associées à l'insuffisance cardiaque. En bloquant l'activation de ces protéines par diminution de leur prénylation, les statines apparaissent donc intervenir directement sur les mécanismes du remodelage ventriculaire.

Les statines inhibent par ailleurs la croissance des macrophages exprimant les métalloprotéases MMP-9, MMP-3 et MMP-1. Ces métalloprotéases, particulièrement la MMP-9, interviennent dans la constitution de la fibrose et de la dilatation ventriculaire, suggérant là encore un effet bénéfique des statines dans le remodelage ventriculaire.

2. – Dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale est un des mécanismes centraux de l'insuffisance cardiaque. Elle associe une diminution de la biodisponibilité du NO, agent vasodilatateur [5], un excès de production de radicaux libres et un excès de production d'endothéline-1, agent vasoconstricteur. Les statines exercent un effet bénéfique sur la fonction endothéliale en améliorant la biodisponibilité du NO au cours de l'insuffisance cardiaque [6] et en diminuant la production de radicaux libres induite par l'angiotensine. Cet effet bénéfique sur la fonction endothéliale a aussi été montré chez le patient dyslipidémique traité par statines.

3. – Inflammation systémique

Dans des études cliniques, le traitement par statines induit une diminution des taux sériques de CRP, IL-6, TNFα [7]. Ces molécules ont une valeur pronostique négative indépendante chez les patients insuffisants cardiaques, liée probablement à un effet inotrope négatif et pro-apoptotique (TNFα et IL-6).

STATINES ET INSUFFISANCE CARDIAQUE CLINIQUE

1. – Analyse rétrospective en termes d'insuffisance cardiaque des essais cliniques montrant les bénéfices des statines dans la cardiopathie ischémique

De nombreuses analyses rétrospectives des essais comparant les statines au placebo (CARE, 4S, TNT) ont été réalisées dans les sous-groupes des patients coronariens insuffisants cardiaques. Les résultats sont en faveur d'une diminution des événements associés à l'insuffisance cardiaque dans le groupe traité par statines.

POINTS FORTS

- **Les statines exercent expérimentalement un effet bénéfique dans l'insuffisance cardiaque en agissant sur les différentes voies physiopathologiques de la maladie.**
- **Un bénéfice clinique dans les études rétrospectives chez les patients insuffisants cardiaques coronariens a été démontré :**
  - **diminution de la fréquence des décompensations cardiaques,**
  - **diminution de la mortalité.**
- **Dans les cardiopathies non ischémiques, des études prospectives randomisées à faibles effectifs suggèrent :**
  - **l'absence d'effet délétère,**
  - **un effet bénéfique dose-dépendant sur le remodelage ventriculaires, et l'inflammation systémique.**
- **De larges études randomisées prospectives sont en cours (CORONA et GISSI-HF) pour tenter de démontrer le bénéfice des statines dans l'insuffisance cardiaque.**

L'étude CARE a inclus des patients porteurs d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure à 25 %, asymptomatiques sur le plan de l'insuffisance cardiaque. Dans cette étude, le traitement par pravastatine apportait le même bénéfice que la FEVG soit supérieure ou inférieure à 40 % en termes de récidive d'événements coronariens [8]. Dans l'étude 4S, qui a exclu les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque clinique, le traitement par simvastatine diminuait l'apparition de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque [9]. Enfin, dans l'étude TNT (FEVG supérieure à 30 %), l'atorvastatine diminuait l'incidence des nouveaux cas de défaillance cardiaque dans le groupe traité par plus fortes doses [10].

2. – Analyse rétrospective en termes de traitement par statines des essais cliniques portant sur l'insuffisance cardiaque

La diminution de mortalité chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique à fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée a elle aussi été montrée de manière rétrospective dans les études sur l'insuffisance cardiaque.

Une baisse de la mortalité de 26 % liée indépendamment au traitement par statines a été montrée dans l'étude OPTIMAAL qui comparait le Losartan au Captopril en termes de morbimortalité dans la dysfonction ventriculaire gauche après infarctus du myocarde [11]. De même dans l'étude ELITE II, étudiant les mêmes molécules dans l'insuffisance cardiaque chronique du sujet âgé (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %), un traitement par statines était associé à une diminution de la mortalité [12]. Dans l'étude PRAISE (amlodipine vs placebo, FEVG inférieure à 30 %), le traitement par statine était associé à une diminution de 62 % de la mortalité, indépendamment des niveaux de cholestérol [13]. Enfin, dans les études CIBIS II (bisoprolol vs placebo) ou VAL HEFT (valsartan vs placebo), le traitement par statine était associé à un bénéfice supplémentaire en termes de mortalité en sus du traitement par bêtabloquant ou antagoniste de l'angiotensine II respectivement [14, 15].

Toutefois, le caractère rétrospectif de ces données ne permet pas de conclure à l'efficacité des statines dans l'insuffisance cardiaque d'origine non ischémique.

3. – Etudes randomisées statines versus placebo dans la cardiomyopathie dilatée non ischémique (*tableau II*)

Nodes a montré dans une étude randomisée portant sur une petite série de 51 patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique, à fraction d'éjection inférieure à 40 %, que le traitement par 10 mg de simvastatine améliorait à 3 mois la FEVG (41 % vs 33 %, $p < 0,05$), la classe NYHA (2,1 vs 2,3, $p < 0,01$) et l'inflammation systémique (niveaux de TNFa, IL-6) [16]. Plus récemment, Sola a montré dans une étude randomisée sur 105 patients suivis pendant 12 mois, porteurs d'une cardiopathie dilatée non ischémique (FEVG inférieure à 35 %, NYHA II à IV), que la FEVG était améliorée (37 % vs 31 %, $p < 0,01$) avec diminution de la dilatation ventriculaire, diminution des marqueurs de l'inflammation et baisse du BNP dans le groupe traité par atorvastatine 20 mg [7]. En revanche, dans son étude, Bleske, sur 15 patients recevant de l'atorvastatine 80 mg, n'a pas observé de bénéfice en termes d'inflammation systémique ou de fonction endothéliale [17].

Enfin, une étude conduite avec 40 mg de rosuvastatine, sur 86 patients suivis pendant 6 mois (principalement une population de cardiomyopathies dilatées non ischémiques), n'a pas montré de bénéfice sur la FEVG et la dilatation ventriculaire [18].

Les résultats négatifs de ces deux dernières études s'expliquent possiblement par les difficultés à démontrer un bénéfice supplémentaire chez des patients traités par bloqueurs du système rénine-angiotensine et bêtabloquants sur de faibles effectifs. Par ailleurs, les fortes doses de statines utilisées dans ces deux études pourraient avoir entraîné une baisse excessive du LDL-cholestérol qui pourrait être associée à un mauvais pronostic dans l'insuffisance cardiaque.

Nom	Année	Méthode	N	Molécule	Population	Critère de jugement	Résultats
Node [16]	2003	Prospective (randomisée)	63	Simvastatine 10 mg.	CM non ischémique, FEVG < 40 %.	Descriptif, classe NYHA, FEVG, taux d'IL-6, de BNP, de TNF-alpha.	Amélioration fonctionnelle, FEVG, baisse du taux d'IL-6, TNF-alpha, BNP.
Mozaffarian [21]	2005	Prospective (randomisée)	22	Atorvastatine 10 mg.	CM non ischémique, FEVG < 40 %, NYHA II-III.	Marqueurs sériques de l'inflammation.	Baisse du taux de CRP, TNF-alpha, endothéline-1.
Sola [7]	2005	Prospective (randomisée)	105	Atorvastatine 20 mg.	CM non ischémique, FEVG < 35 %.	FEVG marqueurs sériques de l'inflammation.	Amélioration FEVG, dilatation VG, réduction taux CRP, IL-6, BNP.
Bleske [17]	2005	Prospective (randomisée)	15	Atorvastatine 80 mg.	CM non ischémique, FEVG < 40 %	Descriptif, taux de CRP, TNF-alpha, BNP, fonction endothéliale non invasive.	Pas de bénéfice sur la fonction endothéliale, l'inflammation systémique.
Krum [18]	2007	Prospective (randomisée)	87	Rosuvastatine 40 mg.	CM ischémique ou non, FEVG < 40 %.	FEVG isotopique.	Pas de bénéfice en termes de FEVG, de dilatation ventriculaire.

Tableau II : *Etudes prospectives randomisées sur l'utilisation des statines dans l'insuffisance cardiaque non ischémique.*

UN POSSIBLE EFFET "PARADOXAL" DES BAS NIVEAUX DE CHOLESTEROL (*tableau I*)

Deux études observationnelles ont démontré une association entre des niveaux bas de cholestérol total et un pronostic défavorable chez des patients porteurs de cardiomyopathie dilatée idiopathique [19, 20]. Une baisse du cholestérol induite par les statines pourrait donc avoir un effet délétère.

Deux hypothèses physiopathologiques ont été proposées :

- En premier lieu, les lipoprotéines neutraliseraient les endotoxines circulantes, impliquées dans la progression inflammatoire de l'insuffisance cardiaque. Les statines, en diminuant le taux de lipoprotéines, supprimeraient cet effet protecteur.

- La seconde hypothèse est la décroissance par les statines des taux d'ubiquinone Q10. L'ubiquinone Q10 est une molécule anti-oxydante impliquée dans la phosphorylation oxydative mitochondriale. Les taux de cette protéine sont abaissés chez les patients insuffisants cardiaques, en corrélation avec la classe NYHA. Cette diminution surajoutée par les statines pourrait contribuer à une dégradation de la fonction ventriculaire et de la capacité d'effort.

Dans ce cadre, il convient probablement de dissocier les effets liés à un abaissement du taux de cholestérol de l'effet propre de la molécule. En effet, dans une étude observationnelle menée par Christ, les faibles concentrations sériques de cholestérol concernaient les patients les plus graves, et pourtant il persistait un bénéfice indépendant au traitement par statines dans cette population de cardiomyopathies dilatées idiopathiques.

PERSPECTIVES

Afin de déterminer le rôle des statines dans l'insuffisance cardiaque, des études randomisées, contrôlées, prospectives, portant sur de larges cohortes de patients sont en cours, notamment l'étude CORONA. Cette étude a pour but de comparer en termes d'événements cardiovasculaires les effets de la rosuvastatine 10 mg au placebo chez des patients de plus de 60 ans porteurs d'une insuffisance cardiaque d'origine ischémique symptomatique (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %).

L'étude GISSI-HF pour sa part a pour but de comparer l'effet de la rosuvastatine 10 mg au placebo en termes de mortalité toutes causes et d'hospitalisation pour raison cardiovasculaire sur une population de patients avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique quelle que soit l'étiologie.

EN PRATIQUE

Un certain nombre de données suggèrent un effet bénéfique du traitement par statines dans la réduction de la survenue d'insuffisance cardiaque chez les patients coronariens indépendamment de la réduction des événements ischémiques. Parallèlement, sur des analyses rétrospectives, il a été observé un effet bénéfique en termes de mortalité de ce traitement sur ces populations en insuffisance cardiaque.

Les études prospectives, effectuées sur des populations de faible échantillon, au suivi limité, avec des cardiomyopathies dilatées idiopathiques, n'ont pas montré d'effet délétère du traitement par statines et suggèrent une amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du remodelage ventriculaire et de l'inflammation systémique de manière dose-dépendante.

On se doit donc d'attendre les résultats des études prospectives randomisées actuellement en cours afin de conclure quant aux effets des statines dans l'insuffisance cardiaque. ■

Bibliographie

1. Van der Harst P. Statins in the treatment of chronic heart failure : Biological and clinical considerations. *Cardiovasc Res*, 2006 ; 1 : 443-54.

2. Khush RR *et al*. Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure : mechanisms and clinical trials. *J Card Fail*, 2006 ; 12 : 664-74.

3. Kurian KC *et al*. The effects of statins in heart failure : beyond its cholesterol-lowering effect. *J Card Fail*, 2006 ; 12 : 473-8.

4. Trochu JN. Should statins be part of the treatment of heart failure ? *Ann Cardiol Angeiol,* 2004 ; 53 : 209-16.

5. Trochu JN *et al*. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism : implications in health and disease. *Circ Res*, 2000 ; 87 : 1 108-17.

6. Trochu JN *et al*. Preservation of NO production by statins in the treatment of heart failure. *Cardiovasc Res*, 2003 ; 60 : 250-8.

7. Sola S *et al*. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 332-7.

8. Sacks FM *et al*. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Investigators. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 1 001-9.

9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Survival Study (4S). *Lancet*, 1994 ; 44 : 1 383-9.

10. Khush KK *et al*. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure : subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation*, 2007 ; 115 : 576-83.

11. Hognestad A *et al*. OPTIMAAL Investigators. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol*, 2004 ; 93 : 603-6.

12. Konstam MA *et al*. ELITE II investigators. Comparison of Losartan and Captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the Losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J*, 2005 ; 150 : 123-31.

13. Mozaffarian D *et al*. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol*, 2004 ; 93 : 1 124-9.

14. Krum H *et al*. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic herat failure patients according to beta-blocker use : results of CIBIS II. *Cardiology*, 2007 ; 108 : 28-34.

15. Cohn JN *et al*. Valsartan in heart failure trial investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker Valsartan in patients with chronic heart failure : results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*, 2003 ; 108 : 1 306-9.

16. Node K *et al*. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2003 ; 108 : 839-43.

17. Bleske BE *et al*. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 338-41.

18. Krum H *et al*. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflamatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*, 2007 ; 13 : 1-7.

19. Christ M. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 691-9.

20. May HT *et al*. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. *Am J Cardiol*, 2006 ; 98 : 653-8.

21. Mozaffarian D *et al*. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol,* 2005 ; 96 : 1 699-704.